



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Aqneursa

Parere favorevole per il trattamento delle manifestazioni neurologiche della malattia di Niemann-Pick di tipo C

Autore: Martina Giacon

Revisore: Michela Campolo

Settembre 2025

**Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere positivo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco Aqneursa (levacetilleucina), destinato al trattamento delle manifestazioni neurologiche della malattia di Niemann-Pick di tipo C negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni di età e con un peso corporeo di almeno 20 kg.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Il principio attivo di Aqneursa è la levacetilleucina, un derivato acetilato dell'amminoacido essenziale leucina, che agisce sui processi alla base della disfunzione neurologica. In particolare, sebbene il meccanismo d'azione della levacetilleucina non sia ancora del tutto compreso, evidenze precliniche ne hanno dimostrato l'effetto sul metabolismo energetico, migliorando la produzione di adenosina trifosfato, la principale fonte di energia per i tessuti e le cellule cerebellari. Aqneursa può essere impiegato sia in combinazione con miglustat, sia in monoterapia nei pazienti che non tollerano il trattamento con miglustat.

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

La malattia di Niemann-Pick di tipo C (NPC) è una rara e complessa patologia neurodegenerativa da accumulo lisosomiale, distinta dalle forme A e B che sono causate da un deficit dell'enzima sfingomielinasi acida. La NPC è causata da mutazioni nei geni *NPC1* (localizzato sul cromosoma 18) e *NPC2* (localizzato sul cromosoma 14), che portano alla formazione di proteine anomale che compromettono il traffico lipidico fuori dai compartimenti lisosomiali, portando al progressivo accumulo intracellulare di colesterolo non esterificato e sfingolipidi, in particolare nei neuroni. La NPC può presentarsi a qualsiasi età, nonostante l'insorgenza infantile sia la più frequente. I soggetti affetti possono presentare atassia, distonia, paralisi sopranucleare dello sguardo, disfonia, disfagia e gravi malattie epatiche e polmonari. Nelle forme a esordio precoce, i primi segni includono ittero infantile, epatosplenomegalia o splenomegalia isolata, generalmente antecedenti allo sviluppo delle manifestazioni neurologiche. Al contrario, circa il 50% dei pazienti adulti può presentare una forma clinica con assente o minima epatosplenomegalia, rendendo la diagnosi più complessa. In questi casi, la presenza di splenomegalia isolata in pazienti con disturbi neurologici o psichiatrici deve far sospettare la diagnosi di NPC. Attualmente, il trattamento della NPC è principalmente di tipo sintomatico e di supporto. La fisioterapia è indicata per i sintomi motori, mentre il dolore è gestito con analgesici. Il miglustat, un inibitore della glucosilceramide sintasi, rappresenta l'unica terapia approvata per rallentare la progressione della NPC. Il farmaco agisce riducendo la sintesi dei glicosfingolipidi, contribuendo così a diminuire il carico metabolico associato all'accumulo lisosomiale.

### **Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione**

Aqneursa ha dimostrato un'efficacia clinicamente significativa nel migliorare i segni neurologici, i sintomi e il funzionamento globale nei pazienti affetti da NPC. I risultati derivano da uno studio clinico di fase III, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e con disegno crossover a 2 periodi (NCT05163288). Lo studio ha incluso 60 pazienti di età compresa tra 5 e 67 anni, trattati per 12 settimane, con valutazione dell'efficacia condotta tramite la *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA), uno strumento validato per misurare la gravità dell'atassia e delle disfunzioni neurologiche su una scala da 0 a 40 punti. I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi: 30 pazienti hanno ricevuto levacetilleucina seguita da placebo (sequenza 1), mentre gli altri 30 pazienti hanno ricevuto il placebo seguito da levacetilleucina (sequenza 2). Il trattamento con levacetilleucina ha determinato una riduzione media del punteggio SARA pari a -1,28 punti rispetto al basale, in confronto con il trattamento con placebo. Tale differenza è indicativa di un

miglioramento clinicamente rilevante della funzione neurologica. L'effetto avverso più frequentemente riportato durante il trattamento con Aqneursa è stato la flatulenza, di entità lieve e di natura transitoria.

### **Bibliografia**

- EMA. Aqneursa. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aqneursa>
- Bajwa H, et al. *Niemann-Pick Disease*. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023*
- Fields T, et al. *N-acetyl-L-leucine for Niemann-Pick type C: a multinational double-blind randomized placebo-controlled crossover study*. *Trials*. 2023 May 29;24(1):361. doi: 10.1186/s13063-023-07399-6.
- Bremova-Ertl T, et al. *Trial of N-Acetyl-L-Leucine in Niemann-Pick Disease Type C*. *N Engl J Med*. 2024 Feb 1;390(5):421-431. doi: 10.1056/NEJMoa2310151.